

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ :

A61M 1/02

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/53975**

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

28. Oktober 1999 (28.10.99)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/01119

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Februar 1999 (20.02.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 17 328.8

18. April 1998 (18.04.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN [DE/DE];
Universitätsklinikum, Geissweg 3, D-72076 Tübingen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖRNLEIN, Rainer, Frank [DE/DE]; Rosenauerweg 9, D-72076 Tübingen (DE).

(74) Anwälte: WITTE, Alexander usw.; Rotebühlstrasse 121, D-70178 Stuttgart (DE).

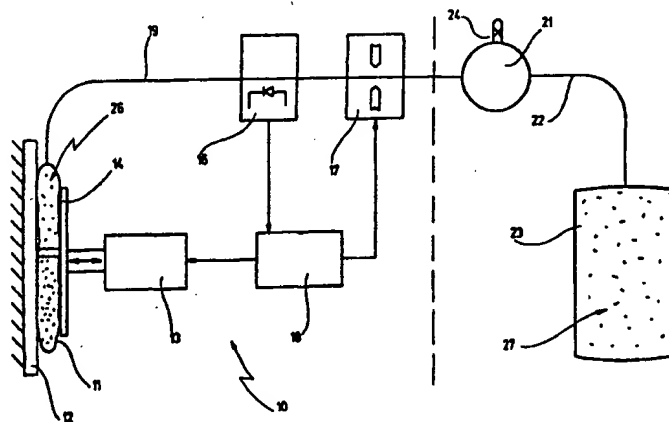
(81) Bestimmungsstaaten: CA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A THROMBOCYTE PREPARATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES THROMBOZYTENPRÄPARATES



(57) Abstract

The invention relates to a method for producing a thrombocyte preparation (27) that is low in leucocytes and erythrocytes from a thrombocyte concentrate (26) containing leucocytes and a residual proportion of erythrocytes. The thrombocyte concentrate (26) is initially centrifuged. The thrombocyte concentrate is subsequently filtered using a leucocyte depletion filter (21), beginning with the centrifugal supernatant. The proportion of erythrocytes in the thrombocyte concentrate (26) to be filtered is monitored (16) before passing through to the leucocyte depletion filter (21). The entire filter process is terminated when a specific proportion of erythrocytes is obtained.

(57) Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Thrombozytenpräparats (27) aus einem Thrombozytenkonzentrat (26), das Leukozyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält, wird das Thrombozytenkonzentrat (26) zunächst zentrifugiert. Danach wird das Thrombozytenkonzentrat beginnend mit dem Zentrifugationsüberstand durch einen Leukozytendepletionsfilter (21) gefiltert. Vor dem Leukozytendepletionsfilter (21) wird der Erythrozytenanteil in dem zu filternden Thrombozytenkonzentrat (26) überwacht (16) und bei Erreichen eines bestimmten Erythrozytenanteils der gesamte Filtervorgang beendet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Verfahren zur Herstellung eines Thrombozytenpräparates

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Thrombozytenpräparates, mit den Schritten:

- Herstellen eines Thrombozytenkonzentrats, das Leukozyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält,

- Zentrifugieren des Thrombozytenkonzentrats,
- Filtern des Thrombozytenkonzentrats durch einen Leukozytendepletionsfilter, wobei mit dem Zentrifugationsüberstand begonnen wird, und
- Abtrennung des Erythrozytenanteils.

Ein derartiges Verfahren ist bekannt aus der Veröffentlichung "Christensen und Dickmeiss: In vitro Evaluation of a New Filter for Leucocyte Depletion of Platelet Concentrate during Component Preparation", Vox Sang 1994; 67; 267-271.

Derartige Thrombozytenpräparate sind aus Frischblut gewonnene, von thrombozytenreichem Plasma hergestellte Blutkonserven, bei denen 50 ml ca. 10^{11} Thrombozyten enthalten. Die Präparate werden durch Transfusion einem Patienten zur Aufrechterhaltung der Hämostase z.B. bei Störungen der Thrombozytopoese beispielsweise bei Leukämien oder Knochenmarkkarzinose verabreicht. Bei intensiver Zytostatikatherapie werden die Präparate auch zur Blutungsprophylaxe angewendet.

Die Haltbarkeit der Thrombozytenpräparate liegt bei wenigen Tagen, so daß diese für den Klinikalltag insbesondere von Transplantations- und Krebszentren wichtige Blutkonserve nicht in großem Umfang auf Vorrat gehalten sondern ständig frisch hergestellt werden muß. Die Herstellung geht dabei nicht von frischem Vollblut sondern neuerdings von sogenannten Buffy Coats aus, also der nach dem Zentrifugieren von Vollblut entstehenden Schicht aus Leukozyten und Thrombozyten zwischen dem Plasmaüberstand und den sedimentierten Erythrozyten. Nach der

Zentrifugation werden z.B. in einer Blutbeutelpresse das Plasma nach oben und die Erythrozyten nach unten abgepreßt, bis in dem so abgepreßten Blutbeutel nur noch der Buffy Coat übrig bleibt, in dem Thrombozyten, Leukozyten sowie ein Restanteil von Erythrozyten enthalten sind.

Zur Weiterverarbeitung werden dann mehrere Blutbeutel mit Buffy Coat hintereinander geschaltet aufgehängt, wobei in den oberen Blutbeutel Plasma oder eine additive Lösung zum Durchspülen der untereinander hängenden Blutbeutel eingegeben wird. Aus den oberen Blutbeuteln wird auf diese Weise der Buffy Coat herausgespült, so daß sich im unteren Blutbeutel ein Thrombozytenkonzentrat bildet, das Leukozyten sowie einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält.

Bevor das Erythrozytenkonzentrat allgemein eingesetzt werden kann, muß zum einen die Erythrozytenkontamination stark verringert werden, um Transfusionszwischenfälle z.B. durch Blutgruppenantikörper im Empfängerblut zu verhindern.

Aber auch die Zahl der Leukozyten muß stark verringert werden, um Transfusionszwischenfälle z.B. durch Alloantikörper des Empfängers gegen die Leukozyten zu vermeiden. Auch um Virusübertragungen etc. zu vermeiden, muß bei dem Thrombozytenpräparat eine Leukozytendepletion durchgeführt werden.

Bei dem aus der eingangs genannten Veröffentlichung bekannten Verfahren wird das aus den gepoolten Buffy Coats gewonnene Thrombozytenkonzentrat ausgehend vom Zentrifugationsüberstand mittels eines sogenannten AutoStop™ BC-Filter gefiltert, der eine Leukozytendepletion durchführt und die Erythrozyten von

den Thrombozyten abtrennt. Die Leukozyten werden dabei in dem Filter festgehalten, während die Erythrozyten aufgrund ihrer Oberflächenladung abgestoßen werden und den Filter nicht passieren können.

Der erwähnte AutoStop™ BC-Filter ist nur von der Firma Pall Biomedical Ltd., Portsmouth, UK erhältlich, vergleichbare Filter sind nach Kenntnis der Anmelderin nicht auf dem Markt.

Bei dem bekannten AutoStop™ BC-Filter ist zum einen sein hoher Preis von Nachteil, wobei der Erfinder der vorliegenden Anmeldung ferner festgestellt hat, daß die Leukozytendepletion und Erythrozytenabtrennung im Alltagseinsatz häufig nicht die in der oben genannten Veröffentlichung angegebenen Werte erreicht, was aus den oben erwähnten Gründen medizinisch von Nachteil ist.

Vor diesem Hintergrund ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, das bekannte Verfahren derart weiterzubilden, daß das Thrombozytenpräparat preiswerter hergestellt werden kann und eine bessere Leukozytendepletion sowie Erythrozytenabtrennung erreicht wird.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe bei dem eingangs erwähnten Verfahren dadurch gelöst, daß vor dem Leukozytendpletionsfilter der Erythrozytenanteil in dem zu filternden Thrombozytenkonzentrat überwacht wird und bei Erreichen eines bestimmten Erythrozytenanteils der gesamte Filtervorgang beendet wird.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird auf diese Weise vollkommen gelöst.

Der Erfinder der vorliegenden Anmeldung hat nämlich erkannt, daß durch die Überwachung des Erythrozytenanteils vor dem Leukozytendepletionsfilter und durch sozusagen rechtzeitige Beendigung des gesamten Filtervorgangs eine deutlich bessere Erythrozytenabtrennung erreicht wird als bei dem bekannten Verfahren. Als Leukozytendepletionsfilter kann ein konventionelles Leukozytendepletionsfilter verwendet werden, das bezüglich der Leukozytendepletion optimiert ist. Auf diese Weise ergibt sich verglichen mit dem bekannten Verfahren eine deutlich geringere Restkonzentration an Leukozyten und Erythrozyten in dem Thrombozytenpräparat.

Die Filterung kann dabei z.B. durch Schwerkraft erfolgen, wobei ein Detektor optisch das Eintreffen der ersten Erythrozyten vor dem Filter anzeigt. Bedienungspersonal kann dann z.B. über eine Schlauchklemme den Thrombozytenschlauch vor dem Leukozytendepletionsfilter schließen. Obwohl auf diese Weise ggf. nicht das gesamte Thrombozytenkonzentrat gefiltert wird, ergibt sich nach Erkenntnis des Erfinders doch eine sehr hohe Ausbeute an Thrombozyten, die ca. 10 % über der Ausbeute bei dem bekannten Verfahren liegt.

Auf diese Weise bietet das Verfahren eine größere Sicherheit bei der Leukozytendepletion sowie der Erythrozytenabtrennung. Ferner ist zu erwähnen, daß konventionelle Leukozytendepletionsfilter nur ungefähr ein Drittel so teuer sind wie der eingangs erwähnte AutoStop™ BC-Filter, da die Autostop-Funktion für die Erythrozyten nicht erforderlich ist. Dies bedeutet jedoch, daß das neue Verfahren deutlich preiswerter ist, da für jedes herzustellende Thrombozytenpräparat ein neuer Leukozytendepletionsfilter eingesetzt werden muß.

Derartige Leukozytendepletionsfilter sind z.B. über die Fresenius AG, 61343 Bad Homburg unter der Bezeichnung BioP plus BBS PF erhältlich.

Der Leukozytendepletionsfilter von Fresenius wird in einem System mit Blutbeutel sowie Bypass- oder AutoVenting-Anordnung vertrieben, bei dem zusätzlich zu dem Leukozytendepletionsfilter und dem diesen mit dem Blutbeutel verbindenden Schlauch noch weitere Schläuche und sterile Belüftungsmöglichkeiten vorgesehen sind.

In einer Weiterbildung ist es dann bevorzugt, wenn das Thrombozytenkonzentrat in einem Blutbeutel gelagert wird, dessen Thrombozytenschlauch mit dem Leukozytendepletionsfilter verbunden wird, und beim Filtern der Blutbeutel einem Preßvorgang in einer Blutbeutelpresse unterzogen wird.

Hier ist von Vorteil, daß insgesamt ein sehr einfaches System verwendet werden kann, an den Thrombozytenschlauch eines Blutbeutels muß lediglich der Leukozytendepletionsfilter angeschlossen werden, an den der Sammelbeutel für das Thrombozytenpräparat angeschlossen ist. Durch den Preßvorgang in der Blutbeutelpresse wird das Thrombozytenkonzentrat dann durch den Leukozytendepletionsfilter gepreßt, was insgesamt einen sehr schnellen Preßvorgang ermöglicht. Bei dem eingangs erwähnten BioP plus BBS PF sind damit lediglich noch der Filter sowie der Sammelbeutel erforderlich, auf die zusätzlichen Komponenten für das Bypass- oder AutoVenting-System kann verzichtet werden, was die Kosten pro Thrombozytenpräparat weiter senkt.

Weiter ist es bevorzugt, wenn ein Erythrozytendetektor den Erythrozytenanteil in dem Thrombozytenschlauch überwacht, wobei vorzugsweise eine Ablaufsteuerung der Blutbeutelpresse den Erythrozytendetektor abfragt und bei Erreichen eines bestimmten Erythrozytenanteils den Preßvorgang abstoppt, wobei weiter vorzugsweise die Ablaufsteuerung nach dem Abstoppen des Preßvorgangs eine Schweißeinheit aktiviert, die den Thrombozytenschlauch vor dem Leukozytendepletionsfilter abklemmt und verschweißt.

Diese Maßnahmen lassen sich vorteilhaft auf einer Blutbeutelpresse mit Erythrozytendetektor durchführen, so daß eine konventionelle Blutbeutelpresse verwendet werden kann, um den Filtervorgang zu treiben und bei Erreichen einer bestimmten Erythrozytenkonzentration abzapfen. Durch das Verschweißen des Thrombozytenschlauchs wird auch eine Kontamination durch Diffusion von Erythrozyten verhindert, so daß hier insgesamt durch das zielgenaue Beenden des Preßvorgangs und Verschweißen des Thrombozytenschlauchs eine sehr gute Erythrozytenabtrennung erreicht wird.

Dabei ist es noch bevorzugt, wenn nach dem Abklemmen des Erythrozytenschlauchs der Leukozytendepletionsfilter steril belüftet wird.

Hier ist von Vorteil, daß auch noch das beim Abstoppen des Preßvorgangs in dem Leukozytendepletionsfilter sowie dem Verbindungsschlauch zu dem Lagerbeutel befindliche Thrombozytenpräparat gewonnen werden kann, wodurch die Ausbeute an Thrombozyten erhöht wird.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung einer Blutbeutel-
presse, die vorzugsweise einen Erythrozytendetektor aufweist,
zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Throm-
bozytenpräparats aus einem Thrombozytenkonzentrat, das Leuko-
zyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält, wo-
bei auf dieser Blutbeutelpresse vorzugsweise das neue Verfahren
durchgeführt wird.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung eines Leukozyten-
depletionsfilters, der vorzugsweise eine sterile Belüftungs-
möglichkeit vorsieht, zur Herstellung eines leukozyten- und
erythrozytenarmen Thrombozytenpräparats aus einem Thrombozyten-
konzentrat, das Leukozyten und einen restlichen Anteil an
Erythrozyten enthält, wobei der Leukozytendepletionsfilter vor-
zugsweise bei dem neuen Verfahren verwendet wird.

Weitere Vorteile ergeben sich aus der Beschreibung und der bei-
gefügten Zeichnung.

Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nach-
stehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils
angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen
oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der
vorliegenden Erfindung zu verlassen.

Ein Ausführungsbeispiel der Erfindung ist in der Zeichnung dar-
gestellt und wird in der nachfolgenden Beschreibung näher er-
läutert.

Die einzige Figur zeigt den Einsatz einer Blutbeutelpresse mit Erythrozytendetektor zur Herstellung eines Thrombozytenpräparats unter Verwendung eines Leukozytendepletionsfilters.

In der einzigen Figur ist links von der gestrichelten Linie sehr schematisch eine übliche Blutbeutelpresse 10 gezeigt, die einen bei 11 angedeuteten Blutbeutel zwischen einer stehenden Platte 12 und einer durch eine Kolben-Zylinder-Einheit 13 angetriebene bewegliche Platte 14 abpreßt.

Die Blutbeutelpresse 10 umfaßt ferner einen Erythrozytendetektor 16, der auch als Rot- oder Hb-Detektor bezeichnet wird. Ferner ist auch eine Schweißeinheit 17 vorgesehen, die in der Figur lediglich schematisch angedeutet ist.

Die Blutbeutelpresse 10 umfaßt ferner eine Steuereinheit 18, die mit der Kolben-Zylinder-Einheit 13, dem Erythrozytendetektor 16 sowie der Schweißeinheit 17 verbunden ist.

Von dem Blutbeutel 11 geht ein Thrombozytenschlauch 19 aus, der zunächst durch den Erythrozytendetektor 16 und dann durch die Schweißeinheit 17 verläuft, bevor er dann zu einem Leukozytendepletionsfilter 21 gelangt. Von dem Leukozytendepletionsfilter 21 geht ein weiterer Schlauch aus, durch den das Filtrat in einen Sammelbeutel 23 fließt. An dem Leukozytendepletionsfilter 21 ist bei 24 noch ein Ventil zur sterilen Belüftung angedeutet.

Durch die insoweit beschriebene Anordnung wird jetzt durch die folgenden Schritte aus einem in dem Blutbeutel 11 befindlichen Thrombozytenkonzentrat 26 ein leukozyten- und erythrozytenarmes

Thrombozytenpräparat 27 hergestellt, das in dem Sammelbeutel 23 angedeutet ist.

Das Thrombozytenkonzentrat 26 ist auf die eingangs erwähnte Weise durch Poolen von z.B. vier Buffy Coats und Spülen mit additiver Lösung hergestellt worden und enthält sowohl Leukozyten als auch einen restlichen Anteil an Erythrozyten. Vor dem Einspannen des Blutbeutels 11 in die Blutbeutelpresse 10 wurde der Blutbeutel 11 noch zentrifugiert, so daß sich ein plättchenreicher Überstand, eine Grenzschrift sowie sedimentierte Erythrozyten in der üblichen Weise voneinander getrennt haben.

Die Steuereinheit 18 betätigt jetzt die Kolben-Zylinder-Einheit 13 derart, daß diese die bewegliche Platte 14 auf die stehende Platte 12 zu bewegt und dabei den Blutbeutel 11 abpreßt. Auf diese Weise gelangt zunächst der plättchenreiche Überstand durch den Thrombozytenschlauch 18 an dem Erythrozytendetektor 16 sowie der Schweißeinheit 17 vorbei zu dem Leukozyten-depletionsfilter 21 und von dort in den Sammelbeutel 23. Die in dem Überstand vorhandenen Leukozyten werden in dem Leukozyten-depletionsfilter 21 zurückgehalten, wobei in dem Überstand auch nur sehr wenige Erythrozyten vorhanden sind, so daß in dem Thrombozytenpräparat 27 nur geringe Konzentrationen an Leukozyten und Erythrozyten zu finden sind.

Nach dem Überstand gelangt die Grenzschrift in den Thrombozytenschlauch 19, wobei die in der Grenzschrift enthaltenen Leukozyten ebenfalls durch den Leukozytendepletionsfilter 21 zurückgehalten werden.

Beim weiteren Abpressen gelangen dann auch Erythrozyten in den Thrombozytenschlauch 19, was der Erythrozytendetektor 16 erkennt und an die Steuereinheit 18 meldet. Sobald in der an dem Erythrozytendetektor 16 vorbeifließenden Lösung ein bestimmter Erythrozytenanteil enthalten ist, stoppt die Steuereinheit 18 den Abpreßvorgang durch einen entsprechenden Befehl an die Kolben-Zylinder-Einheit 13 und betätigt daraufhin die Schweißeinheit 17 derart, daß der Thrombozytenschlauch 19 vor dem Leukozytendepletionsfilter 21 abgetrennt und verschweißt wird.

Durch die Einstellung der Empfindlichkeitsschwelle des Erythrozytendetektors 16 kann auf diese Weise die Erythrozytenkontamination in dem Sammelbeutel 23 sehr genau eingestellt werden.

Nach dem Abtrennen des Thrombozytenschlauchs 19 wird das Ventil 24 geöffnet, so daß sich das bereits in dem Leukozytendepletionsfilter 21 bzw. in dem Schlauch 22 befindliche, gefilterte Leukozytenpräparat in den Sammelbeutel 23 entleeren kann.

Erste Versuche mit dem neuen Verfahren haben ergeben, daß aus vier Buffy Coats bereits eine Thrombozytenausbeute von 3×10^{11} erreicht werden kann, was standardmäßig nur mit fünf Buffy Coats möglich ist. Ferner liegt nach Erkenntnissen des Erfinders die Erythrozytenkontamination in derselben Größenordnung wie bei dem eingangs erwähnten Verfahren, während die Leukozytenkonzentration nahezu um einen Faktor 10 geringer ist als bei dem bekannten Verfahren.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Thrombozytenpräparats (27), mit den Schritten:
 - Herstellen eines Thrombozytenkonzentrats (26), das Leukozyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält,
 - Zentrifugieren des Thrombozytenkonzentrats (26),
 - Filtern des Thrombozytenkonzentrats (26) durch einen Leukozytendepletionsfilter (21), wobei mit dem Zentrifugationsüberstand begonnen wird, und
 - Abtrennung des Erythrozytenanteils,dadurch gekennzeichnet, daß vor dem Leukozytendepletionsfilter (21) der Erythrozytenanteil in dem zu filternden Thrombozytenkonzentrat (26) überwacht wird, und
bei Erreichen eines bestimmten Erythrozytenanteils der gesamte Filtervorgang beendet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Thrombozytenkonzentrat (26) in einem Blutbeutel (11) gelagert wird, dessen Thrombozytenschlauch (19) mit dem Leukozytendepletionsfilter (21) verbunden ist, und beim Filtern der Blutbeutel (11) einem Preßvorgang in einer Blutbeutelpresse (10) unterzogen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß ein Erythrozytendetektor (16) den Erythrozytenanteil in dem Thrombozytenschlauch (19) überwacht.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß eine Ablaufsteuerung (18) der Blutbeutelpresse (10) den Erythrozytendetektor (16) abfragt und bei Erreichen eines bestimmten Erythrozytenanteils den Preßvorgang abstoppt.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ablaufsteuerung (18) nach dem Abstoppen des Preßvorgangs eine Schweißeinheit (17) aktiviert, die den Thrombozytenschlauch (19) vor dem Leukozytendepletionsfilter (21) abklemmt und verschweißt.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß nach dem Abklemmen des Thrombozytenschlauchs (19) der Leukozytendepletionsfilter (21) steril belüftet wird.
7. Verwendung einer Blutbeutelpresse (10), die vorzugsweise einen Erythrozytendetektor (16) aufweist, zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Thrombozytenpräparates (27) aus einem Thrombozytenkonzentrat (26), das Leukozyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält.
8. Verwendung nach Anspruch 7 bei einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

9. Verwendung eines Leukozytendepletionsfilters (21), der vorzugsweise eine sterile Belüftungsmöglichkeit (24) aufweist, zur Herstellung eines leukozyten- und erythrozytenarmen Thrombozytenpräparats (27) aus einem Thrombozytenkonzentrat (26), das Leukozyten und einen restlichen Anteil an Erythrozyten enthält.
10. Verwendung nach Anspruch bei einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

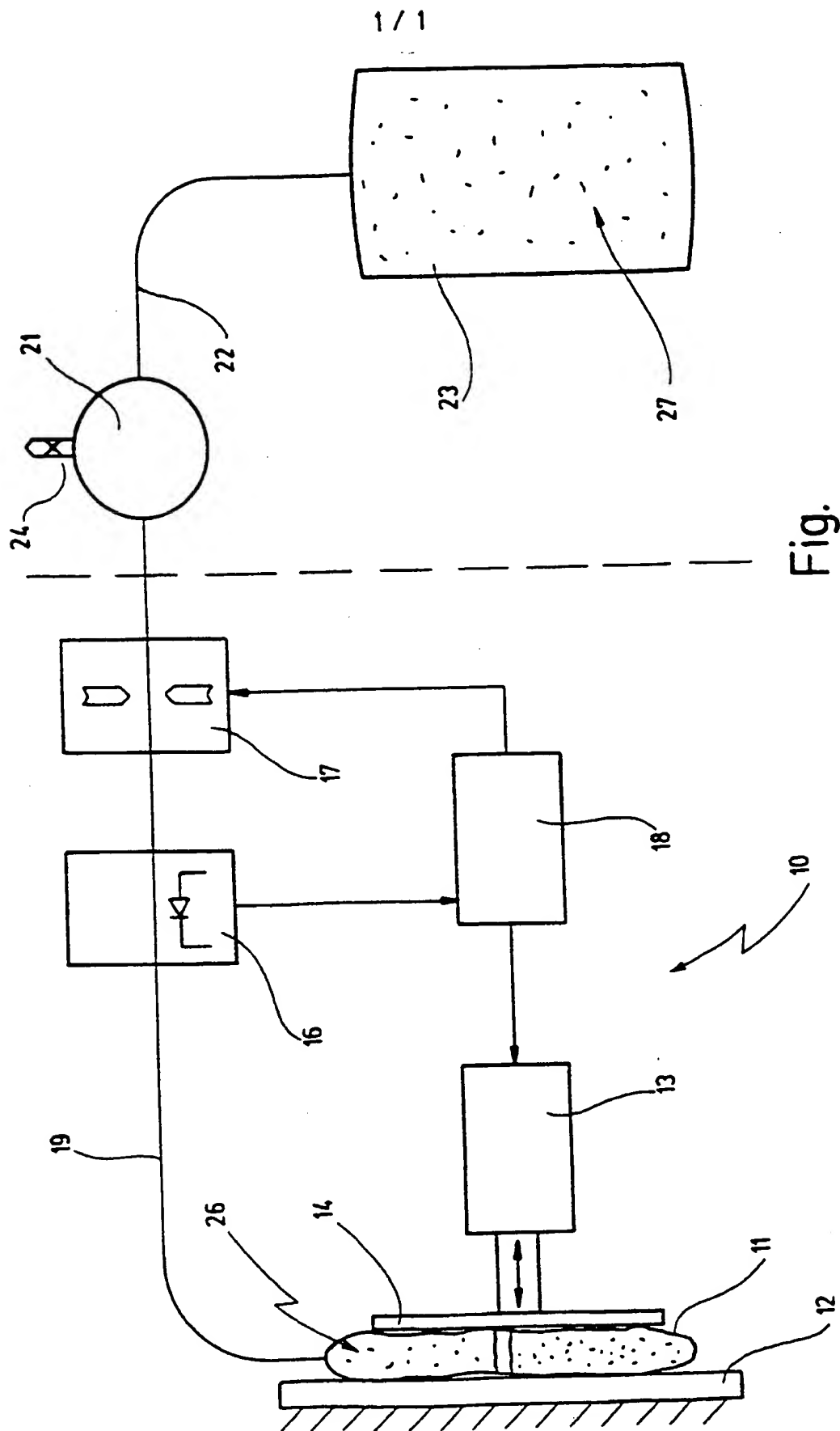


Fig.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/EP 99/01119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61M1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | WO 91 04088 A (PALL CORP) 4 April 1991 (1991-04-04) | 9 |
| A | page 15, line 26 - page 17, line 17 figure 2 | 1 |
| X | WO 97 07836 A (SPINDLER JOERG ;DEUTSCHES ROTES KREUZ BLUTSPEN (DE)) 6 March 1997 (1997-03-06) the whole document | 7 |
| A | WO 84 00492 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 16 February 1984 (1984-02-16) page 22, line 23 - page 23, line 14 | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 1999

Date of mailing of the international search report

30/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vereecke, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/01119

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9104088 A | 04-04-1991 | AT 168577 T | 15-08-1998 |
| | | AU 649415 B | 26-05-1994 |
| | | AU 6449690 A | 18-04-1991 |
| | | AU 669634 B | 13-06-1996 |
| | | AU 6861394 A | 24-11-1994 |
| | | CA 2025069 A,C | 13-03-1991 |
| | | DE 69032500 D | 27-08-1998 |
| | | DE 69032500 T | 26-11-1998 |
| | | EP 0491850 A | 01-07-1992 |
| | | EP 0856319 A | 05-08-1998 |
| | | JP 2570905 B | 16-01-1997 |
| | | JP 5501368 T | 18-03-1993 |
| | | KR 9510429 B | 18-09-1995 |
| | | US 5360545 A | 01-11-1994 |
| | | US 5580465 A | 03-12-1996 |
| | | US 5445736 A | 29-08-1995 |
| | | US 5399268 A | 21-03-1995 |
| | | US 5543060 A | 06-08-1996 |
| | | US 5152905 A | 06-10-1992 |
| | | US 5258126 A | 02-11-1993 |
| | | US 5316674 A | 31-05-1994 |
| WO 9707836 A | 06-03-1997 | DE 19530969 A | 27-02-1997 |
| | | AT 179620 T | 15-05-1999 |
| | | DE 59601836 D | 10-06-1999 |
| | | EP 0846006 A | 10-06-1998 |
| WO 8400492 A | 16-02-1984 | EP 0116055 A | 22-08-1984 |
| | | JP 59501344 T | 02-08-1984 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01119

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61M1/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 91 04088 A (PALL CORP) 4. April 1991 (1991-04-04) | 9 |
| A | Seite 15, Zeile 26 - Seite 17, Zeile 17 Abbildung 2 | 1 |
| X | WO 97 07836 A (SPINDLER JOERG ;DEUTSCHES ROTES KREUZ BLUTSPEN (DE)) 6. März 1997 (1997-03-06) das ganze Dokument | 7 |
| A | WO 84 00492 A (BAXTER TRAVENOL LAB) 16. Februar 1984 (1984-02-16) Seite 22, Zeile 23 - Seite 23, Zeile 14 | 1 |

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. Juli 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30/07/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Vereecke, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/01119

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9104088 A | 04-04-1991 | AT 168577 T | 15-08-1998 |
| | | AU 649415 B | 26-05-1994 |
| | | AU 6449690 A | 18-04-1991 |
| | | AU 669634 B | 13-06-1996 |
| | | AU 6861394 A | 24-11-1994 |
| | | CA 2025069 A,C | 13-03-1991 |
| | | DE 69032500 D | 27-08-1998 |
| | | DE 69032500 T | 26-11-1998 |
| | | EP 0491850 A | 01-07-1992 |
| | | EP 0856319 A | 05-08-1998 |
| | | JP 2570905 B | 16-01-1997 |
| | | JP 5501368 T | 18-03-1993 |
| | | KR 9510429 B | 18-09-1995 |
| | | US 5360545 A | 01-11-1994 |
| | | US 5580465 A | 03-12-1996 |
| | | US 5445736 A | 29-08-1995 |
| | | US 5399268 A | 21-03-1995 |
| | | US 5543060 A | 06-08-1996 |
| | | US 5152905 A | 06-10-1992 |
| | | US 5258126 A | 02-11-1993 |
| | | US 5316674 A | 31-05-1994 |
| WO 9707836 A | 06-03-1997 | DE 19530969 A | 27-02-1997 |
| | | AT 179620 T | 15-05-1999 |
| | | DE 59601836 D | 10-06-1999 |
| | | EP 0846006 A | 10-06-1998 |
| WO 8400492 A | 16-02-1984 | EP 0116055 A | 22-08-1984 |
| | | JP 59501344 T | 02-08-1984 |